

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

André CLÉOSTRATE

Interne de l'Hôpital de Saint-Denis

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale

né le 26 Octobre 1906, à Fort-de-France (Martinique)

**Contribution au Traitement préventif et curatif
des Accidents sériques
par l'Hyposulfite de magnésium**

Président de Thèse : M. le Professeur P. CARNOT

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

Contribution
au Traitement préventif et curatif des Accidents sériques
par l'Hyposulfite de magnésium

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PAR

André CLÉOSTRATE

Interne de l'Hôpital de Saint-Denis

Diplômé de l'Institut de Médecine Coloniale

né le 26 Octobre 1906, à Fort-de-France (Martinique)

Contribution au Traitement préventif et curatif des Accidents sériques par l'Hyposulfite de magnésium

Président de Thèse : M. le Professeur P. CARNOT

PARIS

E. LE FRANÇOIS, EDITEUR

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie.	MM.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	ROUVIÈRE
Physiologie.	PROUST
Physique médicale.	LÉON BINET
Chimie médicale.	STROHL
Bactériologie.	DESGREZ
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	Robert DEBRÉ
Pathologie et thérapeutique générales.	BRUMPT
Pathologie médicale.	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale.	CLERC
Anatomie pathologique.	CHEVASSU
Histologie.	ROUSSY
Pharmacologie et matière médicale.	CHAMPY
Thérapeutique.	TIFFENEAU
Hygiène et médecine préventive.	LOEPER
Médecine légale.	TANON
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BALTHAZARD
Pathologie expérimentale et comparée.	LAIGNE-LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	FISSINGER
	Maurice VILLARET
Clinique médicale.	ACHARD
	BEZANÇON
	CARNOT
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux.	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses.	GUILLAIN
	LEMIERRE
Clinique chirurgicale.	CUNÉO
	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN
Clinique urologique.	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale.	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique.	SERGENT
Clinique de la Tuberculose.	Léon BERNARD
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne). Pathologie médicale
BOULIN..... Pathologie médicale.
BROCQ..... Pathologie chirurgicale.
BULLIARD..... Histologie.
CATHALA..... Pathologie médicale.
CHABROL..... Pathologie médicale.
CHEVALLIER... Pathologie médicale.
DOGNON..... Physique.
DONZELOT..... Pathologie médicale.
FEY..... Urologie.
GALLIARD..... Parasitologie.
GASTINEL..... Bactériologie.
GATELLIER... Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
GAYET..... Physiologie.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENAU... Pathologie médicale.
HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD..... Pharmacologie.
HUGUENIN... Anatomie pathologique.
JOANNON..... Hygiène.
LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
LACOMME..... Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL... Obstétrique.
LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
LEMAIRE..... Pathologie expérimentale
LEVEUF..... Pathologie chirurgicale.
M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI.. Neurologie et Psychiâtrie.
MÔREAU..... Pathologie médicale.
MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN..... Pathologie médicale.
OBERLING..... Anatomie pathologique.
PÉTTIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale
PRÉDELIEVRE... Médecine générale.
PORTES..... Obstétrique.
QUÉNU..... Pathologie chirurgicale.
RICHET..... Physiologie.
SANNIÉ..... Chimie biologique.
SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
SÉZARY..... Dermatologie et syphili-
 graphie.
TROISIÈRE..... Pathologie expérimentale
TURPIN..... Pathologie médicale.
VALLERY-RADOT
 (Pasteur) Pathologie médicale.
VELTER..... Ophtalmologie.
VIGNES..... Obstétrique.
WILMOTH..... Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale.
BUSQUET..... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS

DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI.....	} Clinique médicale.	GUÉNIOT.....	} Clinique obstétricale.
CHIRAY.....		LE LORIER.....	
DUVOIR.....		LÉVY-SOLAL....	
BASSET.....		METZGER.....	
HEITZ-BOYER..	} Clinique chirurgicale.		
MOCQUOT.....			
SCHWARTZ....			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
FREY.	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEY-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MÈRE,

témoignage de ma tendre affection.

A MES FRÈRES.

A MA SŒUR.

A MA FAMILLE.

A MES CAMARADES D'INTERNAT.

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT

*Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôtel-Dieu.*

*En reconnaissance du grand honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence de
cette thèse.*

Hommage très respectueux.

A NOS MAITRES

DANS LES HOPITAUX DE PARIS

- M. LE PROFESSEUR DELBET.
- M. LE PROFESSEUR SERGENT.
- M. LE PROFESSEUR GUILLAIN.
- M. LE PROFESSEUR TESSIER (*in memoriam*).
- M. LE PROFESSEUR CLAUDE.
- M. LE DOCTEUR HALLÉ.
- M. LE DOCTEUR BROUARDEL.
- M. LE DOCTEUR LEVENT.

A L'HOPITAL DE SAINT-DENIS

- M. LE DOCTEUR ARCHAMBAUD.
- M. LE DOCTEUR DE VADDER.
- M. LE DOCTEUR PERRIN.
- M. LE DOCTEUR DERMER (*in memoriam*).
- M. LE DOCTEUR BERCOVICI.
- M. LE DOCTEUR BLUM.
- M. LE DOCTEUR BRALEZ.

INTRODUCTION

Les accidents sériques sont de constatation journalière, car la sérothérapie a pris une extension considérable.

Excellente méthode préventive et curative, elle est destinée à se développer encore, et nul ne saurait ignorer les accidents auxquels elle expose.

Ces accidents ne font pas hésiter le médecin dans l'emploi de ce moyen efficace, mais leur importance s'est accrue à cause de la généralisation de ce mode de traitement.

La maladie sérique est souvent plus bruyante que dangereuse, mais il convient de la traiter autrement que par le dédain — elle est du reste exceptionnellement grave.

On peut actuellement éviter les réactions sériques précoces de choc colloïdoclasique ou anaphylactique — suivant que le blessé a été ou n'a pas été sensibilisé antérieurement — par la skeptophylaxie de BESREDKA ou la topophylaxie de SICARD.

A l'Hôpital de Saint-Denis où nous avons très fréquemment l'occasion de faire des *réinjections* de sérum, certaines circonstances nous ont incité à nous adresser à un procédé plus rapide que la skeptophylaxie et semblant conférer la même sécurité.

Mais nous n'avons pas eu en vue que les seuls accidents précoces, et les diverses manifestations tardives de la maladie sérique, que nous observions souvent, ont aussi fait l'objet de nos recherches.

Nous nous proposons d'étudier l'action d'un produit, l'Hyposulfite de magnésium, qui a paru nous donner des résultats intéressants, nous l'avons employé dans le but d'éviter les accidents précoces et tardifs.

En effet, tous les praticiens ont déjà essayé des refus énergiques de blessés qui avaient conservé un plus mauvais souvenir de leur maladie sérique que de leurs blessures.

En outre, pour CASTAIGNE et CAMUS, le sérum est plus rapidement éliminé chez les malades qui présentent des réactions sériques. Leur apparition diminuerait donc l'efficacité de la médication dans l'action contre l'infection.

Il paraît donc utile de les prévenir ou de les combattre pour accentuer l'action du sérum. Les sujets (adultes et enfants) que nous avons traités ont reçu différents sérums équins (antitétanique, antidiphthérique, antipneumococcique, et antistreptococcique).

Avant de préciser le mode de traitement que nous avons suivi, passons rapidement en revue les principales manifestations de la maladie sérique.

Il est classique, depuis VON PIRQUET et SCHICK de distraire les accidents immédiats des accidents tardifs.

a) *Les réactions immédiates* que PÉHU et DURAND

appellent les réactions « du premier quart-d'heure » résument la majorité des accidents précoces.

« Ces phénomènes surviennent soudainement, ou du moins avec une rapidité singulière, avec brutalité ou violence, pendant l'injection elle-même, ou dans les minutes qui suivent. »

Ces accidents qui évoluent exceptionnellement vers la mort, s'observent surtout au cours des réinjections, ou lorsqu'on fait appel à la voie intra-veineuse, la plus sévère de toutes.

Quand ils n'évoluent pas vers la mort, la guérison rapide de ces accidents dramatiques est de règle. Mais parfois, les différentes réactions s'observent plus tardivement, quelques heures après l'injection sérique, elles sont plus discrètes, et ne sont jamais au complet, réalisant les formes morcelées ou monosymptomatiques.

Ce sont les *réactions de la première journée*, telles qu'on les observe dans les premières vingt-quatre heures qui suivent l'injection sérique. PÉHU et DURAND ont observé au cours des réinjections antidiphtériques plusieurs cas mortels.

b) Les *réactions tardives* sont de beaucoup les plus fréquentes, elles débutent en moyenne 8 à 10 jours après l'injection, mais la chronologie est loin d'être absolue.

Elles sont caractérisées par des manifestations isolées ou groupées réalisant alors la « Maladie sérique » qui comprend des éruptions cutanées et muqueuses, accompagnées ou non d'un cortège de symptômes, tels

que l'hyperthermie, les tuméfactions ganglionnaires, les arthralgies, etc.

Les exanthèmes sont des érythèmes simples, polymorphes ou surtout ortiés, rarement mobilliformes ou scarlatiniformes.

Le prurit qui est très fréquent est souvent intolérable pour le malade.

Les troubles de l'état général sont représentés par une élévation thermique à 38 ou 39, de l'accélération du pouls, de l'hypotension, et parfois un état lipothymique.

Les manifestations viscérales sont plus rares.

On a décrit des *formes graves* de la maladie sérique avec hyperthermie, hypotension, grosse albuminurie.

Un peu moins rares sont les *paralysies* post-sérothériques dont les cas se sont multipliés ces derniers temps, et qui paraissent surtout fréquents après le sérum antitétanique. Elle guérissent ordinairement mais lentement.

c) *Les réactions locales* se font parfois au niveau du point d'injection. Elles sont souvent précoces, et constituées par un œdème pseudo-inflammatoire et douloureux. Lorsque ces réactions surviennent chez des réinjectés, on les attribue à une réaction anaphylactique locale (phénomène d'ARTHUS).

Nous venons de citer succinctement les différentes manifestations de la maladie sérique, mais nous voudrions insister sur leur fréquence qui s'accroît sans cesse.

FREQUENCE DES ACCIDENTS SERIQUES

De l'avis de beaucoup d'auteurs, les proportions citées sont au dessous de la réalité. Le très grand nombre de réactions sériques observées paraît supérieur aux chiffres cités dans les livres classiques.

MARFAN et OPERT comptent une proportions de 40 pour 100 d'accident chez l'adulte; 12 pour 100 chez l'enfant, et chez lui d'autant moins qu'il est moins âgé.

Les réactions précoces du premier quart d'heure occupent une place très restreinte (2 pour 100) dans la totalité des accidents sériques. Les accidents généraux de la première journée sont rares aussi.

MARTIN compte 50 % d'accidents après une réinjection tardive et 1,5 à 2 % de morts dans ces conditions. Les accidents locaux précoces sont un peu plus fréquents (observation n° 3).

La grande majorité des accidents sériques rentrent dans le cadre de la maladie du sérum dont les manifestations tardives sont parfois fugaces et légères, et elles peuvent passer inaperçues si on ne suit pas de près les malades, afin d'épier et de surprendre la moindre manifestation.

Certaines qui sont atténuées ne se décèlent que par quelques éléments éruptifs qui ne durent que quelques

heures, ou des arthralgies légères que certains malades, surtout les enfants, ne signalent pas. Dans certains cas, la maladie se borne à un simple crochet thermique, qui n'affecte en rien l'état général.

Des formes hypotensives ne se traduisent parfois isolément que par des lipothymies, du refroidissement des extrémités.

A l'Hôpital de Saint-Denis, où nous avons eu très fréquemment l'occasion d'injecter surtout du sérum antilétanique — nous avons constaté que plus de 60 % des malades présentaient des accidents sériques.

Il faut d'ailleurs ajouter que bon nombre d'entre eux avaient déjà reçu des injections antérieures.

« Si l'on observe avec minutie, dit P. P. LEVY, les malades dans les jours qui suivent les injections et si l'on fait entrer en compte les incidents les plus minimes, nous pensons qu'il existe des manifestations dans 80 pour 100 des cas pour les jeunes sujets, et pour les adultes dans 95 pour 100. »

D'ailleurs les communications récentes insistent sur l'extrême fréquence actuelle des accidents sériques.

L'abus de certaines préparations « reconstituantes » d'origine animale s'est en ces dernières années montré d'une importance incontestable.

MM. JANBON, BALMÈS et BÉNAU, à l'issue d'une épidémie de diphtérie observée en 1929, 31 à l'Hôpital suburbain de Montpellier, publient à la Société des Sciences Médicales et Biologiques de Montpellier (mars 1930) une communication sur la fréquence des accidents sériques. Ils voient que les enfants traités par le

sérum antidiphthérique présentent des réactions sériques d'une façon presque constante.

La plupart — 97 % — ont eu des accidents sériques. L'urticaire a été constaté dans tous les cas.

Les arthralgies se sont observées dans 8 % des cas, et il y a eu 11 % de tuméfactions ganglionnaires.

La maladie sérique typique, avec son cortège de gravité s'est déclaré dans deux cas, dont l'un s'est compliqué de paralysie radiculaire du membre supérieur.

Il paraît utile d'avoir ces chiffres dans l'esprit afin de pouvoir apprécier l'action d'un traitement dirigé contre la maladie sérique.

PATHOGENIE DES ACCIDENTS SERIQUES

La pathogénie des accidents sériques n'est pas encore complètement élucidée, et cela conduit dans le domaine des pures hypothèses.

Cette étude pathogénique n'est pas inutile, car la plupart des théories ont été le point de départ de tentatives thérapeutiques dont quelques-unes ont été couronnées de succès.

En ce qui concerne l'apparition des accidents dramatiques précoces — du premier quart d'heure ou de la première journée — tout le monde paraît être d'accord pour les attribuer à ce que WIDAL et ses élèves ont décrit sous le nom de choc hémoclasique ou colloïdo-clasique.

Quand ils succèdent à une réinjection, ils peuvent dépendre du choc anaphylactique découvert par Ch. RICHET et PORTIER. La première injection de sérum réalise l'inoculation préparante, la seconde, après une douzaine de jours, joue le rôle d'injection déchaînante.

Les accidents généraux tardifs ont une pathogénie encore très discutée. Le seul point sur lequel on ne discute pas, c'est sur le rôle incontestable du sérum dans la production directe des accidents.

Pour les uns, ils seraient d'origine toxique; pour

d'autres, ils seraient d'origine colloïdoclasique ou anaphylactique, mais à effets retardés.

Même si l'on s'arrête à l'hypothèse toxique, les propriétés nocives du sérum ne sont pas dues à la qualité du sérum antibactérien, mais à sa seule qualité de sérum hétérogène, de complexe colloïdal étranger à l'organisme.

Dans les cas d'accidents survenant après une seule injection, VON PIRQUET expose une séduisante hypothèse.

En effet, PIRQUET a constaté que l'élimination des albumines étrangères se poursuivait pendant près de trois semaines. Dans ce cas, la même albumine qui peut déterminer l'état de sensibilisation, est capable de déclencher les accidents, puisqu'elle persiste après le temps utile à l'organisme pour se sensibiliser.

Dans une communication récente, MM. DESPLANQUES, SIMONNET et VERGE concluent que : « Le pouvoir anaphylactisant, pour le cobaye, du sérum de cheval semble uniquement lié à la globuline, la sérine paraît être une albumine inactivée au point de vue de l'anaphylaxie de cette espèce. »

Pour M. LUMIÈRE, la pathogénie des accidents précoces et tardifs serait due à la floculation, c'est-à-dire à l'agglomération des micelles éparses dans le solvant plasmatique sous l'influence d'un colloïde hétérogène et de signe électrique contraire.

Les déductions thérapeutiques qui découlent de ces données pathogéniques qui constituent un édifice provisoire que renverseront peut-être demain des théories

plus modernes basées sur de nouvelles constatations biologiques.

Les modifications humorales commencent donc avec l'introduction d'un sérum hétérogène dans l'organisme, de sorte qu'une thérapeutique bien conduite devra être appliquée avant ou au moment même de l'injection de sérum, et continuée aussi longtemps que l'élimination n'est pas achevée. C'est dans ce but que nous avons utilisé l'hyposulfite de magnésium dont l'usage aux doses prescrites est dépourvu de tout danger, et qui en outre s'était déjà montré d'une remarquable efficacité dans le traitement préventif des manifestations anaphylactiques.

Nous ne prenons pas positions ici sur le mécanisme intime de l'action de ce produit, et nous citons plus loin les conceptions émises à ce sujet.

LES DIVERS TRAITEMENTS EMPLOYES CONTRE LES ACCIDENTS SERIQUES

Les procédés qui ont été employés pour éviter l'écllosion des réactions sériques tant précoces que tardives sont très nombreux.

Le traitement prophylactique consiste surtout à rendre le sérum le moins nocif possible; et l'on sait que l'*Institut Pasteur* soumet les sérums à des alternatives de chauffage et de réfrigération qui ne leur font rien perdre de leur valeur curative.

L'emploi récent de sérums désalbuminés constituera probablement un bon moyen de diminuer la fréquence des réactions sériques.

D'une manière générale, il vaut mieux s'abstenir sauf urgence d'employer la voie intra-veineuse et il paraît indiqué de diluer le sérum au dixième dans une solution de chlorure de sodium à 7 ‰. Nous précisons plus loin la technique que nous avons employée dans le traitement des 4 tétaniques qui ont reçu en tout une trentaine d'injections intra-veineuses de sérum.

En cas de réinjection, il est indiqué de répéter les doses à intervalles rapprochés afin que les modifications humorales, favorisant l'apparition du choc anaphylactique, n'aient pas le temps de se produire.

Cette notion de court délai (8 jours) est d'import-

tance, car elle explique pourquoi on ne doit jamais abandonner le traitement en prévision d'une complication tardive.

On doit employer les doses fortes, rapprochées et prolongées.

Lorsqu'au cours de la sérothérapie, on a des raisons de craindre l'apparition d'accidents immédiats — et c'est surtout le cas chez les asthmatiques, les urticariens, les réinjectés — il est nécessaire d'appliquer la skeptophylaxie ou méthode de BESREDKA. Ces précautions se montrent efficaces pour prévenir les accidents précoces, mais ne mettent pas à l'abri des accidents tardifs. Pour les éviter, on s'est adressé au chlorure de calcium, au carbonate de soude, à la peptone, au bicarbonate de soude, à l'extrait hépatique; mais LESNÉ, BLAMOUTIER et P. LEFEBVRE qui ont utilisé ces divers produits chez 262 enfants ont constaté que le pourcentage des accidents sériques n'a pas diminué.

P. P. LEVY et ARVAY ont signalé les heureux effets de l'éphédrine. MM. D. PAUZAT et J. LÉVY ont utilisé le sérum de convalescent de maladie sérique.

M. LEGRAND a employé la pancréatine à hautes doses. On a utilisé récemment l'acide lactique.

Le professeur VINCENT conseille tant à titre préventif que curatif une solution de salicylate et de benzoate de soude à parties égales.

Les meilleures de ces médications ont enregistré des échecs. A part, les stimulants tels que la caféine, l'huile camphrée, il semble que l'adrénaline soit le médicament le plus précieux pour éviter le choc.

Enfin l'hyposulfite de soude à 5 % additionné par parties égales au sérum à injecter a été préconisé par A. LUMIÈRE et CHEVROTIER, H. RAVAUT.

Nous nous sommes inspiré de cette méthode en utilisant un produit nouveau, l'*Hyposulfite de magnésium*, et nous avons obtenu d'excellents résultats que nous citons plus loin.

C'est à la suite des conclusions d'A. LUMIÈRE et Mme MALESPINE que nous eûmes l'idée d'employer ce sel qui « mélangé à la dose déchaînante protège les animaux sensibilisés contre le choc anaphylactique vrai ».

L'HYPOSULFITE DE MAGNESIUM

ETUDE CHIMIQUE, PHYSIQUE, PHARMACODYNAMIQUE,
ET APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

L'hyposulfite de magnésium fut appliqué à la thérapeutique par A. Lumière, comme antichoc, et dans les préoccupations de cet auteur, les actions diverses qui s'éloignaient du grand problème de l'anaphylaxie sont passées au second plan.

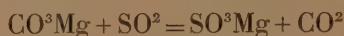
Pour l'étude de ce produit, nous nous sommes inspiré de la thèse de JINOT (Thèse de Pharmacie, Lyon, 1932), suggérée par A. LUMIÈRE.

Dans cet excellent travail — dont nous citons quelques emprunts — sont consignées les principales communications faites par le grand biologiste sur les propriétés anaphylactiques de l'hyposulfite de magnésium.

ETUDE CHIMIQUE ET PHYSIQUE

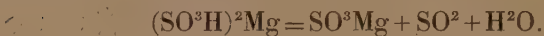
Préparation. — L'hyposulfite de magnésium est obtenu par la méthode générale de préparation des hyposulfites. Pour cela, on a utilisé du carbonate de magnésium qui a été réduit en bouillie à l'aide d'eau distillée. Ce mélange est traversé par un courant lent

et continu de gaz sulfureux. Il se forme ainsi du sulfite de magnésium, d'après la formule suivante :

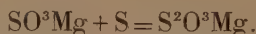


et dégagement de gaz carbonique. L'excès de gaz sulfureux présent dans la solution donne en même temps du bisulfite $(\text{SO}^3\text{H})^2 \text{Mg}$ qui est soluble. Le sulfite peu à peu se dépose au fond du vase sous forme de petits cristaux.

On filtre et le filtrat contenant du bisulfite est évaporé à sec et chauffé. Il se décompose en donnant du sulfite.



Le sulfite provenant de ces deux sources est mis en suspension dans l'eau et additionné de soufre sublimé. Le mélange est porté à l'ébullition en agitant. Le soufre se dissout en donnant de l'hyposulfite de magnésium :



Nous obtenons ainsi une solution d'hyposulfite de magnésium contenant un excès de soufre et divers produits de décomposition.

La solution est concentrée, filtrée à chaud et mise à cristalliser par refroidissement. Le produit est enfin purifié par des solutions et cristallisations successives.

Il est ainsi obtenu un sel blanc, bien cristallisé, inodore, à saveur d'abord fraîche, mais devenant rapidement amère et sulfureuse.

En tenant compte des différences imputables au manque de précision des pesées et des calculs, l'hypo-sulfite de magnésium qui est un sel cristallisé répond à la formule



dont le poids moléculaire est 244.

Il est soluble dans une partie d'eau à froid. Cette solubilité est notablement accrue à chaud, l'excès de sel ainsi dissous cristallisant par refroidissement. Il est insoluble dans les solvants neutre et dans l'alcool fort. L'alcool faible le dissout proportionnellement à l'eau qu'il contient. Enfin l'alcool fort le précipite de ses solutions aqueuses concentrées.

ETUDE EXPÉRIMENTALE

1° *L'hypo-sulfite de magnésium par voie gastrique.*

L'étude des modifications apportées aux fermentations digestives par la présence dans le milieu en digestion d'hypo-sulfite de magnésium a permis à JINOR de tirer les conclusions suivantes :

a) L'hypo-sulfite de magnésium, même à petite dose, fait subir une notable diminution aux phénomènes de la digestion gastrique.

b) A dose inférieure à 1 gr. 25 % du milieu digestif, le sel entier, c'est-à-dire soustrait à l'action de l'acide chlorhydrique, donne une impulsion très nette à la digestion pancréatique des matières albuminoïdes et des graisses, et laisse la digestion amylolytique se poursuivre sans l'influencer en aucune façon;

c) Les produits de décomposition de l'hyposulfite de magnésium par l'acide chlorhydrique, bien que favorisant encore dans les petites doses la digestion pancréatique, ont une action beaucoup moins intense que le sel entier.

2° *L'hyposulfite de magnésium par la voie parentérale.*

Injecté par voie intra-veineuse en solution aqueuse, il ne modifie pas les taux de l'urée, de l'acide urique, de la cholestérine et de la glycémie qui restent normaux.

Il exerce sur le vague une action frénatrice.

Par la voie intra-veineuse, la dose de 0 gr. 27 par kilo d'animal produit de graves phénomènes d'intoxication, la dose mortelle étant de 0 gr. 60; injecté par la voie sous-cutanée, les phénomènes toxiques apparaissent à la dose de 0 gr. 70 par kilo d'animal et la dose mortelle est de 1 gr. par kilo d'animal.

Des injections sous-cutanées répétées ne modifient pas l'allure de la courbe normale d'accroissement pondéral des jeunes sujets. Le même traitement exerce une action favorable sur le poids des sujets adultes.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE

ET APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

LUMIÈRE et CHEVROTIER ont signalé en 1920, dans une note à l'Académie des Sciences de Paris, la propriété que possède l'hyposulfite de soude d'éviter les chocs anaphylactiques chez des animaux sensibilisés avec du sérum normal de mouton.

Déjà la même année, dans une étude publiée par la *Presse Médicale* (28 juin 1920), RAVAUT avait fait connaître les excellents effets obtenus, en dermatologie, par l'emploi à hautes doses de l'hyposulfite de soude.

Le 4 août 1923, R. Mathieu, interne dans le service de Pierre MARIE, à la Salpêtrière, communiquait à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* le résultat de ses recherches sur l'utilisation thérapeutique de l'hyposulfite de soude dans les œdèmes aigus circonscrits de QUINCKE, l'épilepsie et la chorée.

Vers la même époque, RAVAUT et RABEAU ont publié dans le *Bulletin Médical* une observation relative à la disparition d'un érysipèle chronique sous l'influence de l'hyposulfite de soude.

Poursuivant l'étude des phénomènes si troublants qui sont la manifestation de l'anaphylaxie, A. LUMIÈRE a été conduit à envisager l'hyposulfite de magnésium.

Reprenant en effet l'étude des propriétés thérapeutiques des hyposulfites, il substitua à l'hyposulfite de Na, l'hyposulfite de magnésium.

Les raisons de ce choix furent les suivantes :

A. LUMIÈRE et J. CHEVROTIER avaient montré en 1920 que l'addition d'un demi-cm³ d'une solution à 5 % d'hyposulfite de soude à la dose déchainante de sérum de mouton supprimait le choc chez les cobayes préalablement sensibilisés par cet antigène, alors que les témoins succombaient infailliblement à l'injection intra-cardiaque du même sérum additionné d'un égal volume isotonique de chlorure de sodium.

Reprenant la question en 1928, A. LUMIÈRE et M^{me} MALESPINE (*Académie des Sciences de Paris*, séance du 23 octobre 1928) ont attribué tout d'abord cette action protectrice à la propriété que possède l'hyposulfite de dissoudre les floculats responsables des chocs, mais depuis lors ils ont constaté que le mécanisme de la protection n'était pas aussi simple, car cette substance exerce aussi son pouvoir empêchant, à un moindre degré, à l'égard des chocs provoqués par des précipités, tels que le sulfate de baryte qu'elle est cependant incapable de dissoudre. En remplaçant alors le sodium par le magnésium dans sa combinaison hyposulfitique, ils ont constaté que dans ces conditions le choc anaphylactoïde pouvait être complètement supprimé.

Partant d'une suspension de sulfate de baryte à grains très fins renfermant 235 milligrammes de sulfate de baryum par litre et tuant invariablement un cobaye de 350 grammes en deux minutes, à la dose de $1/2$ cm³, ils ont réalisé de nombreuses expériences dans lesquelles le composé protecteur a été administré soit en même temps que le précipité déchaînant, soit aussitôt après, soit immédiatement avant lui. Voici, à titre d'exemple, quelques-uns des résultats obtenus par ces auteurs.

1° *Suspension barytique et hyposulfite magnésien injectés simultanément.*

Cobaye (mâle). P.: 420 gr. Injection intra-cardiaque gauche d'un mélange de $1/2$ cmc. de solution de S^2O^3Mg à 10 % et de $8/10$ de cc. de SO^4Ba . — Au

cours de l'injection, l'animal paraît présenter de la raideur musculaire; puis la résolution se produit presque aussitôt, sans qu'aucun autre symptôme survienne. La protection paraît complète.

Cobaye (femelle). P.: 300 gr. Injection intra-cardiaque du même mélange. — Des mouvements convulsifs se produisent, l'animal détaché présente de la parésie des membres antérieurs qui cessent au bout de quelques instants sans autre incident de choc. Les mêmes doses de précipités barytiques exercent sur les animaux témoins du même poids une action quasi foudroyante qui les fait succomber en moins de deux minutes.

2° Injection préalable d'hyposulfite de magnésium.

Cobaye (mâle). P.: 270 gr. Injection de 1/2 cmc. de $\text{S}^2\text{O}^3\text{Mg}$ à 10 % et aussitôt après de 7/10 de cc. de SO^4Ba . — Choc subaigu qui dure quelques secondes, puis l'animal se rétablit.

Cobaye (mâle). P.: 310 gr. Même technique, mais emploi d'une solution de $\text{S}^2\text{O}^3\text{Mg}$ à 4 % (1 cc.). — Convulsions cloniques violentes. Choc aigu. On pratique aussitôt une nouvelle injection d'hyposulfite (1/2 cc. à 10 %). Tous les symptômes cessent instantanément.

3° Injection hyposulfitique aussitôt après l'injection barytique.

Cobaye (mâle). P.: 375 gr. Introduction de 7/10 de cc. de SO^4Ba dans le cœur gauche, puis, sans retirer l'aiguille, 1/2 cc. de $\text{S}^2\text{O}^3\text{Mg}$ à 5 %. — Choc subaigu, paralysie. L'animal ne paraissant pas se rétablir, on injecte de nouveau 1/3 de cc. de la même solution. Tous les accidents de choc disparaissent aussitôt.

Des expériences analogues ont été instituées en utilisant l'encre de chine R. A. L. pour usages bactériologiques qui provoque des chocs violents entraînant la mort en trois minutes à la dose de 1 cc. Les mêmes effets de protection ont été enregistrés.

L'encre de Chine ordinaire ne peut être employée parce qu'elle précipite en gros flocons par les sels magnésiens. Cette expérimentation démontre que l'hyposulfite peut préserver complètement des chocs anaphylactoïdes lorsqu'il est mélangé à la dose déchaînant. La protection est moins efficace quand la solution magnésienne est injectée immédiatement avant le précipité.

Les accidents anaphylactoïdes étant déclenchés, il est encore possible de les faire cesser, à la condition de faire agir l'hyposulfite de magnésium d'une manière suffisamment précoce.

Ayant obtenu des effets de protection très nets contre le choc barytique au moyen de l'hyposulfite de magnésium, A. LUMIÈRE et M^{me} MALESPINE (*Société de Biologie*, C. R. t. c. 1929) ont étudié l'action de cette substance sur le choc anaphylactique véritable. Pour cela, des cobayes ont été sensibilisés le 23 novembre 1928 par l'injection sous-cutanée de 1 cc. de sérum de cheval dilué à 1/50°. Au bout de 45 jours, on s'est assuré que ces animaux étaient bien anaphylactisés, en administrant par voie cardiaque, à l'un d'eux, pris comme témoin, 1/2 cc. du même sérum de cheval pur additionné de 1/2 cc. de sérum physiologique. Sous cette influence, l'animal semble aussitôt inquiet, puis,

au bout de 30 secondes, présente un prurit nasal violent accompagné de claquement des mâchoires et de hoquets convulsifs; quelques instants plus tard, il effectue des sauts en hauteur sur place et des convulsions cloniques violentes surviennent à la suite desquelles le cobaye tombe sur le flanc; il se relève, puis retombe inerte; à ce moment le réflexe cornéen est aboli pendant deux minutes environ après lesquelles l'animal se dresse sur ses pattes antérieures; une dyspnée violente apparaît qui dure une demi-heure et la crise se termine par une période de somnolence et de hérissonnement. L'injection déchaînant a donc provoqué chez le témoin un choc suraigu non mortel.

Si l'on administre par la même voie intra-cardiaque, à un autre animal sensibilisé de la même manière, la même dose de sérum de cheval, c'est-à-dire 1/2 cc, mais cette fois mélangé à 1/2 cc. de solution d'hyposulfite de magnésium à 10 %, soit 5 centigrammes, les symptômes constatés sont insignifiants, ils consistent en une très légère dyspnée et en quelques secousses myocloniques qui disparaissent complètement 4 ou 5 minutes après le traitement.

En diminuant de moitié la dose de substance protectrice (1/2 cc. de solution d'hyposulfite de magnésium à 5 %, soit 2,5 centigrammes)) les troubles de choc atténué sont un peu plus marqués et se prolongent pendant 20 minutes environ.

Si l'on réduit encore la quantité d'hyposulfite de magnésium (1/2 cc. à 2 %, soit 1 centigramme) les premiers symptômes de choc se rapprochent de ceux

que les animaux témoins avaient présentés : hoquets violents, claquement des mâchoires, agitation, puis, brusquement, au bout d'une minute et demie, l'effet de protection se manifeste, l'animal est immobile, sa démarche est encore mal assurée, ensuite il y a quelques frémissements musculaires, il est somnolent et hérissonné, mais ne présente plus aucun des accidents graves du choc aigu.

Les auteurs ont enfin comparé le pouvoir préservateur de l'hyposulfite de magnésium à celui qui avait été autrefois constaté avec le sel de sodium correspondant, et ils ont établi que le composé magnésien est approximativement deux fois plus actif que le composé sodique. Il faut employer une solution à 5 % d'hyposulfite de soude pour produire des effets analogues à ceux que donne la solution à 2 % d'hyposulfite de magnésium.

Les conclusions que l'on peut tirer de ces expériences sommairement rapportées sont les suivantes :

1° L'hyposulfite de magnésium mélangé à la dose déchainante protège les animaux sensibilisés contre le choc anaphylactique vrai.

2° Avec de faibles doses de ce produit, l'action protectrice n'est pas instantanée, ni complète, mais elle est néanmoins réelle et, dans ce cas, elle ne se manifeste qu'au bout de quelques instants, c'est-à-dire que les troubles éclatent d'abord, puis cessent, quelques minutes plus tard.

3° L'hyposulfite de magnésium est un antichoc notablement plus efficace que l'hyposulfite de sodium,

et semble devoir lui être préféré; il est d'ailleurs, comme ce dernier, dépourvu de toxicité.

Mais ces résultats ne permettent pas d'acquérir quelques notions sur le mode d'action selon lequel ils furent acquis. Nous ne saurions exposer plus clairement les recherches qui ont abouti à la connaissance de ce mécanisme intime et leurs résultats qu'en reproduisant intégralement un passage de l'article qu'écrivait A. LUMIÈRE dans *Le Progrès Médical* du 17 janvier 1931 :

Action de l'Hyposulfite de magnésium sur la forme des précipités

Nous avons préparé deux solutions équimoléculaires à N/2 de chlorure de baryum et de sulfate de soude dont nous avons mesuré 0 cc. 2 et qui ont été respectivement additionnés de 3 cc. de sérum physiologique.

Le mélange des deux solutions nous a donné un précipité de sulfate de baryte qui, en injections intracardiaques, tue le cobaye à la dose de 2 cc.

En remplaçant la moitié du volume de sérum physiologique, dans les dilutions de réactifs employés, par le même volume, soit 1 cc. d'une solution d'hyposulfite de magnésium à 5 %, le sulfate de baryte qui se forme, en quantité égale, peut impunément être injecté dans le torrent circulatoire du cobaye, dans les mêmes conditions : il ne déclenche plus aucun trouble!... Si on centrifuge les deux précipités obtenus, et qu'on élimine, par décantation et lavage, les

produits de la double décomposition et l'hyposulfite surajouté dans l'un des mélanges, puis si on les remet en suspension dans une égale quantité de sérum physiologique, les mêmes effets se produisent, c'est-à-dire que le sulfate de baryte témoin reste mortel, tandis que celui qui avait été primitivement précipité en présence d'hyposulfite de magnésium continue à être inoffensif.

La différence des effets ne peut être due qu'à une variation dans la forme des grains précipités, puisque la quantité et la composition chimique de ces grains, ainsi que le volume des suspensions, sont identiques dans les deux cas.

Les figures ci-dessous montrent ces différences d'aspect :

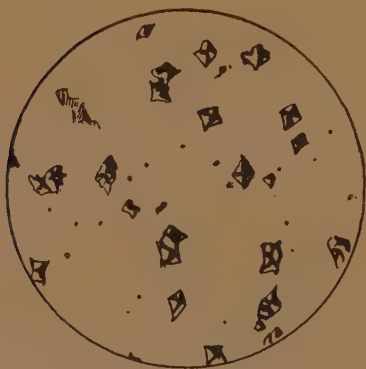


Fig. 1
Sulfate de baryte normal

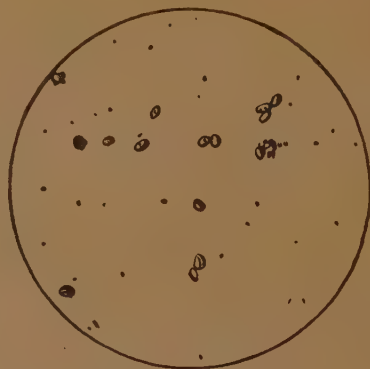


Fig. 2
Sulfate de baryte précipité
en présence
d'hyposulfite de magnésium

En fait, si nous examinons au microscope les deux précipités, nous trouvons que le sulfate de baryte nor-

mal est constitué par des masses losangiques cristallines présentant des angles aigus agressifs, alors que la même substance, préparée en présence d'hypo-sulfite, se présente sous forme de granules ovoïdes qui doivent rouler dans les vaisseaux sans produire le moindre effet irritatif.

Nous en arrivons à cette première déduction singulière que l'hypo-sulfite de magnésium possède la curieuse propriété de modifier la forme des précipités qui se font en sa présence, au point de les rendre complètement inoffensifs.

Cette propriété est commune aux autres hypo-sulfites alcalins et alcalino-terreux ainsi qu'aux thiodérivés organiques, tels que le thioglycol et le thiopropanol-sulfonate de sodium qui possèdent le groupement SNa ,

Action dissolvante de l'Hypo-sulfite de magnésium sur les floculats protéiques

De nouvelles expériences personnelles nous ont permis de reconnaître que la propriété que nous avons trouvée à l'hypo-sulfite de soude de dissoudre les précipités albuminoïdiques, dans les réactions anaphylactiques, s'applique aussi, non seulement aux autres hypo-sulfites solubles, mais encore aux thiodérivés organiques renfermant la fonction chimique SNa .

Ce pouvoir de dissoudre les floculats protéiques a été confirmé tout récemment par TECHOUEYRES et M^{lle} PILLEMENT; ces auteurs ont substitué à l'apprécia-

tion qualitative toujours un peu subjective, une détermination relativement rigoureuse et chiffrée, et ils ont songé à utiliser à cet effet la floculation artificielle des sérums obtenue par la méthode de Vernes : floculation par le péréthynol ou par la résorcine.

L'adjonction d'hyposulfite de magnésium supprime ou diminue l'action floculante de ces produits sur le sérum. On en a une idée en comparant les chiffres opacimétriques suivants : 111 sans hyposulfite de magnésium, 0 avec hyposulfite de magnésium; 49 sans hyposulfite de magnésium, 22 avec hyposulfite de magnésium.

Ces chiffres sont : les premiers, les plus élevés, les seconds les plus faibles, qui mesurent l'action antifloculante de l'hyposulfite de magnésium. A noter d'ailleurs que, de toutes les échelles intermédiaires entre ces extrêmes, les résultats acquis par le Professeur TECHOUËYRES se classent beaucoup plus près de l'extrême maximum que de l'extrême minimum.

De ceci nous pouvons donc conclure que l'hyposulfite de magnésium exerce une action antichoc identique à celle de l'hyposulfite de soude, mais à des doses moindres.

D'autres biologistes se sont intéressés tout récemment encore à l'étude de ce produit. J. LA BARRE et J. Louis WODON ont adressé à la *Société de Biologie* (mai 1930) la communication suivante relative à la « *Démonstration in vitro de l'action protectrice des sels magnésiums dans l'anaphylaxie sérique* ».

« Dans une note antérieure, l'un de nous a montré

que les sels magnésiens sont capables de supprimer ou de prévenir la contracture utérine obtenue *in vitro* par les agents tétanisants, soit myogènes (tels le baryum), soit neuromyogènes (tels l'histamine, l'extrait hypophysaire postérieur, etc.).

Cette propriété insensibilisante des sels magnésiques est-elle susceptible d'empêcher la contraction hypertonique des muscles lisses qui accompagne le choc anaphylactique.

Nous avons utilisé dans ces recherches la technique qui permit à DALE d'effectuer son étude sur l'anaphylaxie *in vitro*. Pour cela, nous enregistrons les contractions de deux cornes utérines d'un même cobaye sensibilisé. Chaque corne utérine est placée dans un bain de LOCKE oxygéné à 38°.

Comme DALE et LAIGLOW, nous avons ajouté un peu de sérum sensibilisateur au liquide de LOCKE contenant des organes isolés provenant de cobayes ayant reçu du sérum de cheval trois semaines auparavant.

Nous avons ainsi provoqué une contraction hypertonique prolongée de l'utérus. Un apport ultérieur d'une même dose de sérum après lavage au liquide de Locke frais ne modifie pas l'allure des contractions utérines.

La contraction hypertonique observée lors de l'addition de la première dose de sérum est l'expression du choc anaphylactique réalisé *in vitro*, et cet effet obtenu, l'utérus est redevenu indifférent à l'adjonction d'une nouvelle quantité de sérum au liquide de Locke. Ceci prouve que l'organe a été désensibilisé.

Dans nos expériences, nous avons toujours pris soin d'inscrire synchroniquement les mouvements des deux cornes utérines d'un même cobaye, l'une d'elles servant de témoin. Par addition de 1 cc. de sérum sensibilisateur, nous provoquons une contraction hypertonique de la première corne; et lors de l'intensité maxima de la contraction, nous ajoutons à un bain de 50 cc. une dose légère de sel magnésique (200 mgr. de chlorure magnésique, par exemple). Immédiatement après cette addition, on note un relâchement de l'utérus accompagné d'une chute considérable du tonus musculaire. D'autre part, au liquide dans lequel baigne la deuxième corne, nous ajoutons tout d'abord la même dose de sel magnésique, puis, peu après, la dose déchainante de sérum. Dans ces conditions, le traitement de la corne utérine au moyen de 200 mgr. de chlorure magnésique empêche la contraction tonique d'origine anaphylactique habituellement produite sous l'influence du sérum sensibilisateur. Après le lavage de l'organe au moyen de Locke frais, l'addition d'une nouvelle dose de sérum reste tout aussi inefficace.

Ces expériences répétées avec le sulfate et l'hypo-sulfite magnésiques montrent que ces sels sont capables d'empêcher le choc anaphylactique *in vitro*, soit qu'ils produisent une désensibilisation tissulaire, soit qu'ils rendent l'utérus insensible à toute stimulation. A. LUMIÈRE a récemment préconisé l'emploi de l'hypo-sulfite de magnésie comme antichoc. Ce sel aurait l'avantage d'associer les propriétés protectrices des

hyposulfites à l'action sédative que les sels magnésiques possèdent sur le système nerveux central. Nos expériences, en confirmant l'utilité de l'emploi de l'hyposulfite de magnésie comme agent protecteur dans les états de choc montrent nettement qu'il doit principalement ses effets à la suppression du spasme des muscles lisses qui accompagne tout choc anaphylactique. Nous pensons également que les sels magnésiques agissent davantage par leurs propriétés insensibilisantes des fibres musculaires que par une action sédative sur le système nerveux central. »

On a préconisé l'emploi de l'hyposulfite de magnésium dans d'autres manifestations de l'instabilité humorale, et de beaux résultats ont été observés dans le traitement de l'urticaire — nous avons constaté sa remarquable efficacité dans trois cas.

Certains asthmatiques, après avoir résisté au régime, aux tentatives les plus variées de désensibilisation, à des cures thermales, ont été transformés par l'hyposulfite de magnésium.

La surveillante de notre service qui présentait depuis cinq ans des crises d'asthme rebelles à toute médication (adrénaline, éphédrine, cure thermique) a vu recéder puis disparaître ses attaques dyspnéiques après 18 injections de 10 cc. de la solution à 10 % d'hyposulfite de magnésium.

C'est à la suite des succès qu'a obtenus GILLET dans le traitement des accidents sériques que nous nous sommes décidés à employer ce produit, tant à titre préventif que curatif. Mais ce sel n'avait pas été lar-

gement employé dans le traitement de la maladie du sérum tout au moins de la façon dont nous le préconisons.

Il convient d'ajouter que l'hyposulfite de magnésium a été administré en psychiatrie, dans la manie, l'anxiété et l'épilepsie.

LE TRAITEMENT DE LA MALADIE SÉRIQUE PAR L'HYPOSULFITE DE MAGNESIUM

Nous avons utilisé l'action de ce produit en vue de prévenir ou de guérir les différentes manifestations qui s'observent au cours de la maladie sérique. La plupart des sujets que nous avons soignés sont des adultes, nous n'avons vu qu'une trentaine d'enfants sur un total de 426 malades.

Hyposulfite de magnésium et réinjection de sérum

Chez un certain nombre d'entre eux — 308 — nous avons essayé d'éviter les accidents sériques *immédiats*, réactions « du premier quart d'heure » qui résument la grande majorité des accidents précoces. Ce sont ceux que l'on observe surtout au cours des réinjections, et dans les différents services de consultations de l'Hôpital de Saint-Denis on fait en moyenne 350 réinjections de sérum antitétanique par an.

Cette fréquence, qui peut paraître inaccoutumée, s'explique aisément si l'on sait que la ville de Saint-Denis est essentiellement ouvrière et que les accidents du travail y sont par conséquent nombreux.

Nous avons utilisé pour ce premier groupe de malades du sérum antitétanique non purifié qui nous a été fourni par l'Institut Pasteur.

Nous employions couramment la skeptophylaxie sérique de Besredka — qui consiste, comme chacun sait, à injecter d'abord un quart de cc., un centimètre cube une heure après, puis trois heures plus tard la dose totale de sérum.

Ce procédé, dont l'éloge n'est plus à faire, s'est heurté, dans certaines circonstances, à des difficultés d'application inhérentes au temps qu'il exige.

Parfois des blessés, *non hospitalisés*, qui *n'avaient eu que les injections désensibilisantes*, promettaient de revenir pour recevoir la dose de sérum jugée nécessaire, la seule qui soit vraiment préventive.

Cette promesse n'était pas toujours tenue.

Il est superflu de rappeler les conséquences éventuelles d'une pareille négligence.

Quelle conduite adopter? Obliger le sujet à demeurer à l'hôpital, dans une salle d'attente, jusqu'à ce qu'il ait reçu les trois injections? Et s'il invoque une occupation urgente, lui faire signer qu'il refuse le traitement? Cette dernière attitude exclut peut-être la responsabilité du médecin, mais n'empêche pas l'éclosion possible du tétanos.

En pareille circonstance, comment agir vite sans rompre brutalement l'équilibre colloïdal des humeurs? Nous avons utilisé à cet effet *une solution au dixième d'hyposulfite de magnésium*.

On sait que des expérimentateurs éminents — A. LUMIÈRE et M^{me} MALESPINE — ont étudié l'action de ce sel sur le choc anaphylactique véritable et qu'ils en ont conclu que l'hyposulfite de magnésium, mé-

langé à la dose déchainante, protège les animaux sensibilisés contre le choc anaphylactique vrai.

Nous décidâmes d'injecter le sérum en une fois, à parties égales avec une solution à 10 % de ce produit anti-choc.

La technique consistait, *en cas de réinjection*, à ajouter à 10 cc. de sérum préventif une ampoule contenant 1 gr. d'hyposulfite de magnésium.

Les premières réinjections que nous pratiquions lentement — en 3 minutes environ — furent très bien tolérées. Ce temps fut progressivement écourté, et la *dose d'hyposulfite réduite de moitié*. De sorte qu'actuellement, chaque fois que nous faisons une *réinjection*, nous aspirons dans la même seringue : 10 cc. de sérum antitétanique et ensuite 5 cc. d'une solution à 10 % d'hyposulfite de magnésium. Le mélange demeure homogène, et la réinjection est poussée normalement comme s'il s'agissait d'une primo-injection ordinaire.

Les 308 blessés chez lesquels nous avons employé cette technique avaient tous reçu antérieurement du sérum équin — surtout antitétanique, quelques enfants (une douzaine) du sérum antidiphthérique — et l'injection précédente datait d'au moins 2 mois.

Les uns étaient admis, ceux dont les lésions étaient moins graves demeuraient environ une demi-heure à l'hôpital; le pansement, les formalités administratives occupaient amplement ce laps de temps. En outre, ils étaient vus les jours suivants pour les soins éventuels. Du 1^{er} janvier au 20 octobre 1934, nous avons

pratiqué 308 *réinjections* en adoptant le procédé sus-indiqué et nous n'avons jamais observé d'accident *sérique immédiat*; ni frisson, ni prurit, ni urticaire, aucun blessé n'a accusé le moindre malaise.

Les *réinjections* chez les enfants ont été bien tolérées. Grâce à cette méthode, nous avons *réinjecté* en une fois, la dose entière de sérum jugée préventive à 258 blessés — dont la *primo-injection* datait de plusieurs mois à plusieurs années — sans que rien d'anormal se soit produit dans l'heure suivante.

Il semble que l'*hyposulfite de magnésium* — associé au sérum — réduise les risques éventuels de la *réinjection d'emblée*, à ceux de la *primo-injection* (Obs. n^{os} 1, 2, 3, 4). Ce produit, qui paraît effacer le « souvenir humoral », permet de faire la *réinjection* en une seule fois sans avoir recours aux injections désensibilisantes de la *skeptaphylaxie*.

Cette simplification fait gagner du temps. Elle rend plus aisée et plus rapide la pratique de la *réinjection*. Elle évite aussi l'éventualité des oublis ou négligences que nous avons signalés et dont les conséquences pourraient être dramatiques.

HYPOSULFITE DE MAGNESIUM ASSOCIE AUX INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE SERUM ANTITETANIQUE

Les hasards de la clinique nous ayant conduit à soigner 4 malades atteints de tétanos grave, nous avons eu recours aux injections intra-veineuses de sérum associé à l'hyposulfite de magnésium.

Les deux adultes (Obs. n^{os} 5 et 7) ont reçu 9 et 7 injections intra-veineuses de 20 cc. de sérum antitétanique non purifié, mélangé à 1 gr. d'hyposulfite de Mg. en solution à 10 %.

Les deux enfants (Obs. n^{os} 6 et 8) ont eu chacun 7 injections intra-veineuses à des doses deux fois moindres, et l'un deux (Obs. n^o 8) avait déjà reçu à la suite d'une plaie de la cuisse une première injection préventive trois mois auparavant.

Le mélange — (sérum hyposulfite) qui atteignait par injection, suivant les cas, 30 ou 15 cc — était poussé dans la veine en un temps qui ne dépassait pas trois minutes — *La tolérance a toujours été parfaite*, aucun symptôme alarmant ne s'est manifesté, qui pût nous inciter à cesser ce mode de traitement, et nous ajouterons que les injections intra-veineuses de ce mélange — alliées à la sérothérapie intra-musculaire — ont

paru hâter avec une promptitude manifeste l'évolution favorable de la maladie.

Ces quatre tétaniques ont été guéris sans séquelles, bien qu'ayant présenté des accidents sériques de moyenne intensité, dont la durée a été écourtée grâce à 2 ou 3 gr. d'hyposulfite par 24 heures en injection intra-musculaire.

L'HYPOSULFITE DE MAGNESIUM (en comprimés)
DANS LE TRAITEMENT PRÉVENTIF
DES ACCIDENTS SÉRIQUES TARDIFS

Cette seule action préventive des accidents sériques immédiats ne suffit pas à éviter les diverses manifestations tardives de la maladie sérique.

Parmi les blessés qui avaient reçu des réinjections associées à l'hyposulfite de magnésium, un certain nombre d'entre eux ont présenté une semaine plus tard des éruptions d'intensité variable, et quelques-unes étaient généralisées. Il nous est difficile d'établir une statistique, puisque ces urticaires sériques n'ont pas tous été observés et soignés à l'hôpital.

Dans une observation que nous rapportons (Obs. n° 3) nous avons vu apparaître un prurit généralisé, ainsi que le phénomène cutané d'ARTHUS, 4 heures après une réinjection de 30 cc de sérum associé à 1 gr. 50 d'hyposulfite de magnésium. Une seule injection intra-musculaire de 1 gr. de ce produit fit disparaître le prurit au bout d'une heure, et la réaction d'ARTHUS dura 24 heures environ. Pour étudier l'action préventive de ce médicament contre les accidents tardifs, nous l'avons administré *per os* aux malades de notre service dont les affections relevaient de la sérophérapie.

La formule suivante, que nous n'avons pas innovée nous a donné toute satisfaction.

Hyposulfite de magnésium	0 gr. 60
Silicate de magnésium	0 gr. 20

Le silicate de magnésium neutralise l'effet laxatif du sel magnésien.

Nous l'avons administré de la façon suivante : un comprimé une heure avant l'injection de sérum. 2 comprimés ensuite au milieu du repas du midi et du soir pendant 12 jours.

Nous avons adopté cette dose pour les adultes.

Aux enfants de 1 à 5 ans, nous conseillons de délayer dans un peu de lait sucré un comprimé par 24 heures; de 6 à 12 ans : 2 comprimés.

Au dessus de 12 ans, la dose pour adulte peut convenir. Il est préférable d'avaler les comprimés, sans les croquer, au milieu des principaux repas, car certains malades se plaignent parfois de douleurs gastriques quand l'ingestion a lieu en dehors des périodes prandiales.

Cette médication qui est très bien acceptée, peut être aisément suivie pendant une ou deux semaines. Elle ne provoque aucun trouble quand les conseils précédents sont observés.

Les malades recevaient différents sérums non purifiés (sérum antitétanique, antidiphtérique, antipneumococcique, et antistreptococcique); ils ont tous suivi le

traitement pendant 12 jours au moins, et parmi les 62 malades ainsi soignés, 6 d'entre eux avaient eu antérieurement des injections de sérum.

Ce mode de traitement nous a encouragé dès le début, et dans ce groupe de 62 sujets — dont 57 adultes et 5 enfants — nous avons obtenu les résultats suivants :

A. Quarante-sept malades n'ont eu aucune réaction sérique (75 % — Observations n^{os} 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 et 16).

Dans ce premier groupe, 3 d'entre eux avaient déjà reçu une injection de sérum (Obs. n^o 12).

Deux d'entre eux consommaient de la viande de cheval.

B. Quinze malades ont présenté des réactions sériques, mais d'intensité généralement moyenne ou légère, et 3 d'entre eux recevaient des réinjections (Obs. n^{os} 19, 24, 26). Soit 25 %.

Nous avons classé les réactions observées en 3 groupes :

1^o Réactions légères « ébauches de réactions » formées par des éléments cutanés rares et minuscules, souvent localisés autour du point d'injection, accompagnées de prurit léger; quelque fois, c'est une éruption urticarienne qui dure très peu de temps réalisant pour ainsi dire des manifestations « à éclipses », qui passeraient inaperçues si les malades n'étaient soigneusement examinés. Certains nous signalaient qu'une ou deux papules étaient apparues à tel niveau, et

n'avaient duré que quelques minutes. (Obs. n^{os} 17, 18, 19, 22, 24).

2° *Réactions moyennes* qui comportent la dissémination des efflorescences cutanées, accompagnées d'un prurit modéré, d'un léger mouvement fébrile à 38°, et dans certains cas d'un œdème discret de la face. Le tout dure 2 ou 3 jours au plus. D'ailleurs l'injection d'un gramme d'hyposulfite de magnésium en écourte l'évolution (Obs. n^{os} 20, 21, 26).

3° *Réactions fortes* : où l'éruption est généralisée, l'évolution prolongée, avec de nouvelles poussées cutanées, accompagnées de prurit, d'arthralgies et une température à 39°.

Parmi les *réactions légères* — 8 — c'est-à-dire 50 % environ du nombre total des manifestations, il s'agissait de sujets neufs (Obs. n^{os} 17, 18, 22, 24) ou ayant reçu des injections antérieures (Obs. n^{os} 19, 24).

Pour ce qui est des *réactions moyennes*, le malade de l'observation 26 avait déjà reçu plusieurs injections antitétaniques.

Quant à la *réaction forte* (Obs. n^o 25) il s'agissait d'une candidate à l'urticaire qui présentait de fréquents papules ortiées lors de l'ingestion de crustacés et de conserves. Elle attribuait d'ailleurs son éruption sérique à l'ingestion de langouste que ses parents lui avaient clandestinement apportée.

En résumé, parmi les malades qui ont présenté des éruptions sériques malgré l'ingestion d'hyposulfite de magnésium, la majorité n'a eu à subir que des incidents légers ou très bénins, 14/15.

Une seule, dont nous venons de parler, a présenté une réaction forte, analogue à la vraie maladie sérique, mais la durée en a été abrégée par l'injection de 1 gr. d'hyposulfite toutes les 8 heures — 4 injections ont suffi.

En effet, nous avons remarqué que les éruptions qui apparaissent malgré l'ingestion de ce produit, *sont vite effacés quand on a recours à l'injection intramusculaire*, et dans la majorité des cas, nous n'avons injecté qu'une ou deux ampoules de 1 gr. d'hyposulfite, pour juguler rapidement les accidents sériques déjà atténués par l'imprégnation préalable de l'organisme.

Tels sont les résultats de nos observations.

Malgré l'ingestion d'hyposulfite de magnésium, 25 % des malades ont présenté des accidents sériques, — Mais leur nombre n'aurait-il pas été plus considérable si nous n'avions eu recours à cette médication.

Nous pensons que si, et nos investigations personnelles ont confirmé nos présomptions.

Néanmoins, on ne supprime pas un fait. La maladie sérique malgré l'ingestion de ce sel, s'est manifestée, certes sous une forme atténuée. Il est possible que cette fréquence trouve une explication dans la plus grande sensibilité des sujets, due à l'extension actuelle de la sérothérapie, ou à l'abus de certaines préparations « reconstituantes » d'origine animale.

Bref, les résultats que nous avons obtenu avec l'hyposulfite de magnésium, comme préventif des acci-

dents sériques immédiats et tardifs nous ont paru intéressants, car ce produit atténue considérablement — et souvent jusqu'à les rendre imperceptible pour les malades — l'intensité de ces manifestations.

L'INJECTION D'HYPOSULFITE DE MAGNESIUM DANS LA MALADIE SÉRIQUE

C'est surtout dans les cas d'éruption sérique typique, quand le malade n'a pas bénéficié du traitement préventif, qu'il convient d'utiliser la voie intra-musculaire. (Obs. n^{os} 27, 28, 29, 30.)

L'amélioration qu'apporte l'hyposulfite de magnésium est surprenante par sa rapidité. Dès l'apparition des premiers symptômes, il faut pratiquer une injection intra-musculaire de 1 gr. de ce sel. Il est fréquent que le malade signale un quart d'heure après la piqure une diminution notable du prurit qui est la manifestation la plus sensible à l'action de ce médicament; et dans les heures qui suivent, les phénomènes sériques s'estompent pour s'effacer presque complètement.

Mais il est des cas rebelles où la seule injection d'un gramme ne suffit pas. Certaines formes graves de la maladie sérique — avec atteinte de l'état général, température, hypotension, courbature, céphalée, urticaire intense et prurit généralisée — opposent une résistance tenace à l'hyposulfite de magnésium.

Les symptômes persistent ou sont à peine atténués par l'injection. C'est alors qu'il convient d'avoir recours à l'injection intra-veineuse poussée très lente-

ment. Le sujet accuse une sensation de chaleur à la face, aux membres, dans certains cas au niveau des organes génitaux. Cette impression dure à peine trente secondes.

Il faut d'ailleurs compléter le traitement par une injection intra-musculaire.

Dans la grande majorité des cas, les arthralgies, le prurit, les signes alarmants s'améliorent peu à peu, et le malade accuse dans les heures qui suivent une sensation de bien-être manifeste.

Il n'est pas rare que dans ces cas rebelles, les papules ortiées persistent; il convient de continuer les injections intra-musculaires au rythme de trois par 24 heures. Le plus souvent, les accidents sériques, quelle que soit l'intensité des réactions cutanées et prurigineuses qui sont d'ailleurs les plus fréquentes — guérissent ou s'améliorent très nettement après trois injections de 1 gramme d'hyposulfite.

C'est la règle générale que nous avons suivie dans le traitement des 56 urticaires sériques que nous avons observés.

Nous n'avons eu recours que très rarement aux injections endo-veineuses qui ont une action remarquablement rapide sur le prurit.

Ajoutons que dans certains cas graves, il est indiqué d'associer les tonicardiaques usuels tels que l'adrénaline, l'huile camphrée et la caféine.

*** Inconvénients de la méthode**

Ils sont minimes. Nous n'avons jamais constaté d'intolérance. Certains sujets par mégarde, absorbaient les comprimés loin des repas, et se plaignaient de gastralgies légères.

Les tétaniques, qui ont du trismus ne peuvent avaler le produit sous cette forme, et la suspension dans l'eau est incommode par suite de la difficulté des mouvements de déglutition qui gêne le passage des aliments. Les sujets tarés — insuffisants hépatiques, hypertendus, cardiaques ou rénaux peuvent utiliser modérément ce produit.

OBSERVATIONS

Nous reproduisons ici le résumé de 30 observations sur les 426 que nous avons recueillies à l'hôpital de Saint-Denis.

(Nous rappelons que nous avons utilisé *une solution à 10 % d'hyposulfite de magnésium*.)

Hyposulfite de magnésium et réinjections de sérum antitétanique

OBSERVATION n° 1. — Michel B..., âgé de 22 ans, présente une plaie de la face externe de la cuisse droite. Il déclare avoir reçu 10 cc de sérum antitétanique deux ans auparavant. On injecte en une seule fois, dix centimètres cubes de sérum antitétanique mélangé à 5 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium.

Le sujet qui est resté à l'hôpital pendant une demi-heure environ n'a eu aucune réaction sérique immédiate.

Il a présenté 7 jours plus tard une éruption sérique typique, qui s'est d'ailleurs effacée en 24 heures grâce à deux injections de 10 cc de la solution au dixième d'hyposulfite de magnésium.

OBSERVATION n° 2. — Georgette F..., 7 ans a déjà eu du sérum antidiphthérique 5 mois avant la blessure pour laquelle elle est conduite à l'hôpital; plaie du front, souillée de poussière.

Reçoit d'emblée une injection de 10 cc de sérum

antitétanique associé à 5 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium.

Aucun choc, aucune réaction immédiate. La jeune blessée a quitté l'hôpital vingt minutes après son arrivée. Elle est venue au service des pansements le lendemain et les 8 jours suivants. Rien d'anormal n'a été signalé.

OBSERVATION n° 3. — Fernand S., âgé de 12 ans. Entré pour une grande plaie, souillée de terre, avec dilacération des tissus, à la face externe de la jambe droite. *Déclare avoir eu du sérum antidiphthérique dix mois avant l'accident.*

Après un nettoyage soigneux de la lésion, on injecte en mélangeant dans la même seringue :

— 10 cc de sérum antitétanique;

— 5 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium. et cinq minutes après, le deuxième mélange :

— 20 cc de sérum antigangréneux;

— 10 cc de la solution à 10 % d'hyposulfite de Mg.

A la suite de ces injections, le blessé n'a présenté aucune réaction durant les 3 heures qui ont suivi son hospitalisation.

A la 4^e heure, il accuse des démangeaisons sur tout le corps et on constate en outre un aspect œdémateux au niveau des points d'injection (phénomène cutané d'ARTHUS).

On injecte à nouveau dix centimètres cubes de la solution d'hyposulfite de Mg. Le prurit cesse au bout d'une heure. La réaction d'ARTHUS est de moins en moins douloureuse et persiste 24 heures. Le blessé a quitté le service 12 jours plus tard sans avoir présenté d'autre réaction.

OBSERVATION n° 4. — Albertine B., 30 ans présente

une plaie du médus droit, à déjà eu le tétanos, il y a 8 ans et aurait reçu 1.300 cc de sérum (intra-rachidien, intra-veineux, intra-musculaire).

On lui injecte d'emblée 10 cc de sérum antitétanique et 5 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium.

Aucune réaction sérique. La blessée, qui est restée, sur notre demande, une heure à l'hôpital, n'a présenté aucune réaction sérique immédiate.

Elle est venue nous voir 10 jours plus tard, sans aucune éruption sérique.

**Hyposulfite de magnésium
associé aux injections intra-veineuses
de sérum antitétanique**

OBSERVATION n° 5. — José S..., 35 ans, entré le 17 août 1932 pour tétanos apparu 10 jours après une plaie de la face palmaire de la main droite.

Le blessé, qui n'est pas venu se faire soigner à l'hôpital n'a pas reçu de sérum préventif.

T.: 38,5. Contractures intense, trismus accentué. Le 17 août : large excésion de la plaie. Sérum antitétanique autour de la lésion.

On injecte dans la veine: 20 cc de sérum non purifié; mélangé à 10 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium, ensuite: 100 cc de sérum non purifié, par la voie intra-musculaire.

L'injection intra-veineuse est poussée lentement, en trois minutes environ, sans provoquer le moindre incident, Le malade accuse une sensation de chaleur de la face, qui dure vingt secondes environ.

4 cc de somnifène par 24 heures.

On répète le même traitement pendant 8 jours. Les injections intra-veineuses de 20 cc. de sérum associé

à 1 gr. d'hyposulfite de magnésium sont très bien tolérés.

Les contractures diminuent progressivement, et le 25 août apparaît une éruption sérique de moyenne intensité. Nous continuons le même traitement, mais nous injectons en outre 10 cc de la solution d'hyposulfite dans la région fessière. L'éruption diminue, et le prurit disparaît presque complètement.

Les 26 et 27 août, quelques papules disséminées persistent au niveau des points d'injection. On cesse l'injection intra-veineuse, et on diminue la dose de sérum intra-musculaire. Les contractures se sont atténuées, le trismus est beaucoup moins net, l'alimentation devient plus aisée.

Les jours suivants, on diminue progressivement la sérothérapie devant la rétrocession des phénomènes. On continue d'injecter pendant 5 jours 10 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium pour enrayer le prurit qui trouble le sommeil du malade qui sort guéri le 15 septembre.

OBSERVATION n° 6. — Jacques P..., 5 ans, entré le 9 janvier 1933 pour *tétanos*, plaie passée inaperçue. L'enfant se serait enfoncé un haricot dans l'une des narines?

Le jour même de son entrée : 10 cc de sérum intra-veineux associé à 5 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium.

10 cc intra-rachidien de sérum antitétanique non purifié.

50 cc intra-musculaire.

1 cc de somnifène.

L'injection intra-veineuse de sérum associé à l'hyposulfite de magnésium ne provoque aucun choc, aucun incident notable.

Le 10 janvier : on ne renouvelle pas l'injection intra-veineuse, on administre la même dose de sérum que la veille.

L'injection intra-veineuse mélangée à l'hyposulfite de magnésium est bien tolérée.

On répète le même traitement jusqu'au 16 janvier.

Le 17 janvier, on ne fait plus d'injection intra-veineuse. Les signes généraux se sont atténués, la température à 38, la nuque est plus souple mais on note l'apparition d'une éruption sérique de moyenne intensité. On continue d'injecter pendant 4 jours, 10 cc de la solution d'hyposulfite de Mg. On diminue progressivement la dose de sérum. L'éruption sérique a duré 3 jours. Le prurit a été vite enrayé.

Sorti guéri le 29 janvier.

OBSERVATION n° 7. — Charles V..., âgé de 45 ans, entré le 1^{er} mars 1934 pour *tétanos grave*. Plaie par clou à la plante du pied gauche. *N'a pas reçu de sérum préventif.*

Epluchage de la plaie.

Le 1^{er} mars : sous-anesthésie chloroformique, l'interne de garde administre :

70 cc de sérum intra-musculaire;

20 cc de sérum intra-rachidien.

Le 2 mars : nous injectons : 100 de sérum par la voie intra-musculaire, 20 cc de sérum intra-veineux. associé à 10 cc de la solution au dixième d'hyposulfite de Mg.

Cette injection est poussée lentement, en trois minutes, et ne provoque qu'une légère sensation de chaleur à la face.

On injecte 4 cc de somnifène par 24 heures.

Du 2 au 9 mars on répète le même traitement. Les contractures qui étaient très intenses au début rétro-

cèdent. *Les injections intra-veineuses de sérum antitétanique non purifié, associé à l'hyposulfite de magnésium, sont très bien tolérés.* Une éruption sérique de moyenne intensité apparaît le 9 mars. On injecte 1 gr. (10 cc de la solution) d'hyposulfite de magnésium dans la région fessière, afin d'atténuer l'éruption et le prurit.

Le 10 mars, on ne fait plus d'injection intra-veineuse, et on diminue progressivement la dose de sérum les jours suivants. Depuis l'apparition de l'éruption sérique qui a duré 4 jours, on a injecté 2 gr. d'hyposulfite de Mg. par 24 heures et cela pendant 3 jours. Le malade n'a présenté ni arthralgie, ni paralysie, ni adénopathie.

Sorti guéri le 21 mars.

OBSERVATION n° 8. — Daniel P..., 10 ans, entré le 6 janvier 1934 pour *tétanos* à la suite d'une plaie du genou droit.

Cette lésion est excisée le jour même. L'enfant n'a pas reçu de sérum à la suite de cette plaie.

Les parents déclarent que *le jeune Daniel a déjà eu du sérum antitétanique trois mois avant la blessure actuelle.*

Le 6 juin : on injecte sous la peau :

20 cc de sérum antitétanique non purifié mélangé à 10 cc de la solution au dixième d'hyposulfite de Mg. Une heure plu tard, par *voie intra-veineuse* :

10 cc de sérum non purifié;

5 cc de la solution d'hyposulfite de Mg.

Cette injection intra-veineuse, chez un enfant qui a reçu du sérum depuis trois mois, est très bien tolérée. On complète la sérothérapie par 40 cc de sérum dans la région fessière.

1 cc de somnifène par 24 heures.

Pendant 7 jours, on administre les mêmes doses de sérum en utilisant les mêmes voies. *Les injections intra-veineuses de sérum, associées à l'hyposulfite de magnésium, sont tolérés sans le moindre incident.*

Le 14 juin apparaît une éruption sérique d'intensité moyenne, et relativement prugineuse. On cesse l'injection intra-veineuse devant la rétrocession des contractures qui paraissaient rebelles les 3 premiers jours. On traite l'éruption sérique par l'injection intra-musculaire de 10 cc. de la solution d'hyposulfite. L'éruption ortiée devient très discrète, et le prurit disparaît mais reparaît lors des réinjections de sérum, dont on diminue progressivement la dose.

Le jeune Daniel est sorti guéri le 24 juin 1934, sans avoir présenté d'arthralgie, ni de paralysie sérique.

L'Hyposulfite de magnésium
(en comprimés de 0 gr. 60)

dans le traitement préventif
des accidents sériques tardifs

Malades n'ayant pas présenté d'accidents sériques

OBSERVATION n° 9. — Marie C..., 32 ans, entrée le 8 décembre 1933 pour *érysipèle de la face*. On prescrit 4 pulvérisations par jour.

On injecte en tout 40 cc. de sérum antistreptococcique. La malade ingère 4 comprimés par 24 heures. 2 au milieu du repas du midi et du soir. Elle suit ce traitement pendant 12 jours.

Aucun accident sérique. Sortie guérie le 16^e jour.

OBSERVATION n° 10. — Jacques P... 7 ans, entré le

10 décembre pour angine diphtérique. Il reçoit le même jour 30 cc de sérum. Les 2 jours suivants, on injecte 20 cc.

Dès le début de la sérothérapie, on donne à l'enfant un comprimé d'hyposulfite de Mg. qu'il avale avec un peu de lait. Avant la première injection, il avait eu un comprimé semblable. Le traitement préventif est suivi pendant 12 jours.

Pas d'accident sérique. Sorti le 15^e jour.

OBSERVATION n° 11. — Simonne F..., 27 ans, entrée le 12 décembre pour infection *post-abortionum*. Température à 39°,5.

Le curetage utérin n'amène qu'une amélioration relative.

La malade avale un comprimé. Une heure après, on injecte 30 cc de sérum antistreptococcique. On donne 4 comprimés par jour pendant 12 jours.

Pas d'accident sérique. Sortie le 15^e jour.

OBSERVATION n° 12. — Renée P..., 47 ans. Entrée le 9 février 1934 pour crises d'épilepsie. A la suite d'une chute, elle présente une plaie de la bosse frontale droite.

Cette malade déclare avoir reçu du sérum antitétanique un an auparavant. On injecte 10 cc de sérum antitétanique associé à 5 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium.

On donne 4 comprimés par jour pendant 12 jours.

Aucun accident sérique immédiat, pas d'éruption sérique 8 jours plus tard, sortie le 25^e jour.

OBSERVATION n° 13. — Fernand S..., 32 ans, entré pour pneumonie.

Reçoit le même jour 20 cc de sérum antipneumococcique pendant 2 jours.

Dès son entrée et les jours suivants, le malade avale 4 comprimés par 24 heures pendant 12 jours. Sorti guéri en trois semaines. Pas d'accident sérique.

OBSERVATION n° 14. — Pierre N..., 19 ans, entré pour une forte contusion de la hanche avec plaie de la face externe de la cuisse droite.

Reçoit 10 cc de sérum antitétanique.

4 comprimés d'hyposulfite de Mg.

Quitte l'hôpital au bout de 16 jours.

Aucun accident.

OBSERVATION n° 15. — Jacqueline R..., infection puerpérale, accouchée depuis 12 jours, pertes roussâtres, fétides. Température à 39°.

Curettage utérin. On injecte pendant 2 jours 30 cc de sérum antistreptococcique. La malade avait eu avant la première infection 1 comprimé d'hyposulfite de Mg. Elle reçoit les 12 jours suivants 4 comprimés par 24 heures.

Sortie le 17^e jour, sans avoir présenté d'accident sérique.

OBSERVATION n° 16. — Michel B..., a été renversé par une voiture, plaies de la face et de l'avant-bras gauche, reçoit 10 cc de sérum antitétanique. Un comprimé une heure avant l'injection.

4 comprimés par jour pendant 12 jours. Sorti le 14^e jour sans avoir présenté d'accident sérique.

Malades ayant présenté des accidents sériques

OBSERVATION n° 17. — Fernande S..., 32 ans, entrée pour pneumonie, le jour même et le lendemain reçoit 40 cc de sérum antipneumococcique. Un comprimé

avant la 1^{re} injection 4 comprimés par 24 heures. Le 7^e jour, la malade présente une légère éruption urticaire, avec quelques éléments au niveau des cuisses et du bas ventre. Le prurit est modéré. Dès l'apparition de cette éruption, on fait une injection intra-musculaire de 10 cc d'hyposulfite de Mg. que l'on renouvelle 8 heures après. L'éruption ne dure que 10 heures environ. Les jours suivants, il n'y a pas de récurrence. La malade a quitté l'hôpital le 17^e jour.

OBSERVATION n° 18. — Henriette C..., âgée de 26 ans, entrée pour infection post-abortum. Curetage. On injecte en 2 jours 60 cc de sérum antistreptococcique. La température est à 39°,5. L'état général mauvais.

Depuis l'institution de la sérothérapie, la malade reçoit 4 comprimés d'hyposulfite de magnésium par jour.

Le 8^e jour, elle présente une légère éruption urticaire qui n'a duré que 2 heures, à la face externe de la cuisse gauche, au niveau du point d'injection.

Dès que l'éruption est apparue, on injecte 10 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium. Le lendemain, réapparition des éléments urtiés, à la face et au tronc. Une nouvelle injection de 10 cc de la solution d'hyposulfite et l'urticaire sérique persiste 8 à 10 heures pour disparaître complètement.

Sortie le 18^e jour.

OBSERVATION n° 19. — Paul B..., présente une plaie du pouce gauche avec dilacération des tissus.

Le blessé déclare avoir reçu du sérum antitétanique pendant la guerre. On injecte : 10 cc de sérum associé à 5 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium.

On lui donne en outre 4 comprimés par jour. Le 7^e jour, il présente une légère éruption sérique au ni-

veau des cuisses. Cette éruption disparaît 3 heures, après une injection d'hyposulfite.

8 heures après, on injecte une nouvelle ampoule de 1 gr. d'hyposulfite.

L'éruption n'a pas récidivé.

OBSERVATION n° 20. — Madeleine S..., entrée pour septicémie, suite de fausse-couche.

Deux hémocultures négatives. La malade reçoit le premier jour 40 cc de sérum antistreptococcique de VINCENT. Les 3 jours suivants, on injecte 20 cc du même sérum. L'état général s'améliore après le curettage et la sérothérapie. On injecte en tout 120 cc de sérum. Dès le début du traitement, on donne 4 comprimés d'hyposulfite de Mg. par 24 heures. Le 10^e jour, la malade présente une éruption sérique de moyenne intensité siégeant au niveau des cuisses et des flancs. Le prurit est modéré. 2 injections d'hyposulfite de Mg. ont eu raison de cet accident sérique qui n'a duré que 24 heures.

OBSERVATION n° 21. — Yvonne T..., entrée pour infection *post-abortionum*.

Reçoit 30 cc. de sérum antitrepto. Curettage le même jour.

A la suite de métrorragies antérieures, a déjà pris de l'hémostyl.

4 comprimés par 24 heures. Le 7^e jour, éruption d'intensité moyenne, a duré 18 heures, après avoir injecté 10 cc. de la solution d'hyposulfite. Le prurit qui était intense a disparu une demi-heure après l'injection d'hyposulfite de Mg.

OBSERVATION n° 22. — Charlotte M..., entrée pour

infection post-abortum. Température 39°, malgré le curettage utérin.

Reçoit 30 cc de sérum antistreptococcique. 4 comprimés par 24 heures. 5 jours après la malade présente une légère éruption au niveau des cuisses et du bas-ventre. Nausées fréquentes. T. A. 9-7 au Vaquez. On injecte 10 cc de la solution d'hyposulfite le matin même des accidents et le soir à 19 heures. Le lendemain matin, les phénomènes nauséux avaient disparu et l'éruption s'était effacée.

Sortie le 16^e jour.

OBSERVATION n° 23. — Madeleine P..., entrée pour congestion pulmonaire, râles sous-crépitaunts à la base droite, expectoration légèrement rouillée, Pneumocoques encapsulés. BK : négatif. Reçoit 20 cc de sérum antipneumococcique. 4 comprimés pendant 8 jours. On donne en outre une potion de Todd-acétate. On fait de la révulsion.

7 jours après son entrée, présente au niveau du point d'injection une large plaque ortiée, des dimensions d'une paume de main (phénomène d'ARTHUS).

En même temps que l'on continue les comprimés, on injecte 1 gr. d'hyposulfite de Mg. La réaction locale persiste 24 heures.

Sortie le 14^e jour.

OBSERVATION n° 24. — Roland G..., plaie de jambe souillée de terre.

A déjà reçu du sérum antitétanique.

On injecte 10 cc de sérum associé à 5 cc de la solution d'hyposulfite de Mg. Pendant 8 jours, 4 comprimés par 24 heures.

Le 7^e jour, le malade présente une légère éruption papuleuse à peine démangeante au niveau de l'avant-

bras gauche. Cette éruption qui ne dure que 2 ou 3 heures est réapparue 2 jours de suite. On injecte 10 cc de la solution d'hyposulfite pendant 3 jours. Les phénomènes ont disparu le 3^e jour.

Sorti le 15^e jour.

OBSERVATION n° 25. — Germaine L..., 19 ans, entrée pour fausse-couche présente des pertes roussâtres et fétides. Température à 39°.

Curettage. 40 cc de sérum antistreptococcique.

4 comprimés d'hyposulfite par 24 heures.

Cette malade n'a jamais eu de sérum *mais présente de fréquentes éruptions urticariennes.*

Le 4^e jour : bouffissure de la face, œdème des paupières. On voit se développer un *urticaire généralisé* à grands placards sur le tronc et les membres.

Le prurit est intense. En même temps, la malade se plaint d'arthralgies extrêmement violentes au niveau des épaules. Les nausées sont fréquentes. La T. A. est basse. Les signes généraux paraissent alarmants. Le pouls est accéléré, la température à 38°,5. On injecte lentement dans la veine 10 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium, et peu de temps après une dose égale intra-musculaire.

Une demi-heure après, le prurit était notablement diminué. Les placards urticaires s'estompaient plus lentement et 4 heures plus tard, on notait un effacement appréciable de l'éruption. Une nouvelle injection de 10 cc de la solution d'hyposulfite était faite 8 heures après la première, et le lendemain matin, il ne persistait que quelques papules disséminées au niveau des flancs. Une 4^e injection intra-musculaire complète le traitement, et les téguments reprennent leur teinte normale. Les arthralgies se sont atténuées. La tempé-

rature à 37. La malade se sent mieux, et a bien dormi.
Sortie 15 jours après.

OBSERVATION n° 26. — Léon C., entré pour pneumonie. A déjà reçu du sérum antitétanique. Ventouse scarifiées. Potion de Todd-acétale. On injecte 40 cc de sérum antipneumococcique associé à 2 gr. d'hyposulfite de magnésium. Cette sérothérapie est administrée en 2 jours.

4 comprimés d'hyposulfite de Mg. par 24 heures. Le malade ne présente aucune réaction immédiate, mais 6 jours après la dernière injection, on note une éruption d'intensité moyenne, prurigineuse, à la cuisse et au flanc gauches.

On injecte pendant 2 jours, 10 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium. Le prurit disparaît en quelques heures, les papules s'estompent. On a continué de donner les comprimés pendant 10 jours.

Sorti le 15^e jour.

*L'injection d'hyposulfite de magnésium
dans la maladie sérique*

(malades n'ayant pas bénéficié du traitement préventif)

OBSERVATION n° 27. — Pauline S., 24 ans, entrée pour fausse-couche, pertes fétides. Température 39°. Curettage le jour même de son entrée.

40 cc de sérum antistreptococcique. La malade n'a pas ingéré de comprimés d'hyposulfite de Mg. 8 jours après l'injection. Eruption sérique généralisée, début brusque, urticaire intense, éléments saillants, nettement circonscrits, de coloration rose et blanche, par endroits, et de dimensions variables.

La malade se plaint d'un prurit intense qui provoque

des lésions de grattage. A la face et au front, les éléments urticaires sont très nets, les paupières et les lèvres sont œdématiées. Le pouls est rapide : 120 pulsations.

T. A. : 10-7 au Vaguez.

Nous injectons lentement dans la veine : 10 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium, et ensuite 10 cc dans la région fessière.

Un quart d'heure après, la malade signale déjà une sédation notable du prurit et éprouve une sensation de mieux être.

8 heures après cette première tentative thérapeutique, on injecte à nouveau 1 gr. d'hyposulfite dans la cuisse. Le lendemain matin l'éruption sérique a déjà beaucoup pâli. Les éléments sont moins nombreux, moins papuleux. Une 4^e injection d'un gr. d'hyposulfite de magnésium a suffi pour que tout rentre dans l'ordre. Sortie le 17^e jour.

OBSERVATION n° 28. — Jean B..., 5 ans, entré pour éruption sérique scarlatiniforme avec prurit marqué. L'enfant arrive à l'hôpital vers 13 heures. On injecte d'emblée 5 cc de la solution d'hyposulfite de magnésium. A 16 heures, au moment où l'interne de garde fait la contre visite, il s'aperçoit que l'éruption et le prurit ont complètement disparu.

Sorti 4 jours après sans avoir présenté de récidives.

OBSERVATION n° 29. — Georges L..., 10 ans, emmené à l'hôpital par ses parents, pour une éruption morbiliforme, et très prurigineuse. On apprend que l'enfant a reçu une injection préventive de sérum antidiphtérique.

Nous injectons 10 cc de la solution d'hyposulfite, et nous constatons que le prurit et les papules pâlisent déjà 3 heures après l'injection.

Une nouvelle injection le soir au coucher, et le lendemain matin, les téguments du jeune malade sont redevenus normaux.

OBSERVATION n° 30. — Suzanne G..., infirmière à l'hôpital présente une éruption sérique généralisée, 8 jours après une injection de sérum antitétanique. On injecte 1 gr. d'hyposulfite de magnésium à la face externe de la cuisse gauche. Cette injection unique a suffi pour effacer l'urticaire et le prurit.

CONCLUSIONS

I. — L'hyposulfite de magnésium, ajouté au sérum, permet de faire la *réinjection*, comme une primo-injection, sans avoir recours aux tentatives désensibilisantes de la skeptophylaxie de BESREDKA.

II. — Même en cas de primo-injection, ce mélange, que l'on administre en une seule fois, convient au sujet dont on soupçonne l'instabilité humorale.

III. — Ce mélange, qui a été utilisé pour les injections intra-veineuses de sérum antitétanique, fut toléré sans le moindre incident et semble apporter un élément appréciable de sécurité à ce mode de traitement.

IV. — Afin de prévenir les accidents sériques tardifs, le produit peut être prescrit *per os* comme il suit:

UN comprimé de 0 gramme 60 une heure avant l'injection. Jusqu'au douzième jour : 2 comprimés au milieu des deux principaux repas pour les adultes.

Les doses suivantes seront adoptées pour les enfants:

UN comprimé de 1 à 5 ans.

DEUX comprimés de 6 à 12 ans.

V. — Si les réactions sériques surviennent malgré la médication préventive, elles sont généralement très atténuées. Une injection intra-musculaire d'un

gramme d'hyposulfite de magnésium en amène la disparition rapide et souvent définitive.

VI. — Quand la maladie sérique s'observe chez un sujet qui n'a pas reçu de traitement préventif, trois injections intra-musculaires suffisent en 24 heures dans la grande majorité des cas pour amener la guérison complète.

Vu : LE DOYEN : Vu : LE PRÉSIDENT DE THÈSE :
G. ROUSSY. C. CARNOT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUGUSTE LUMIÈRE ET J. CHEVRATIER. Sur un procédé simple et inoffensif permettant d'éviter le choc anaphylactique. *Académie des Sciences de Paris, C. R.*, t. CLXXI, 1920, p. 741.
- A. LUMIÈRE ET M^{me} MALESPINE. Protection contre les chocs anaphylactoïdes au moyen de l'hyposulfite de magnésium. *Académie des Sciences de Paris*, Séance du 23 octobre 1928. *C. R.*, t. CLXXXVII.
- A. LUMIÈRE ET M^{me} MALESPINE. Hyposulfite de magnésium et choc anaphylactique. *C. R., Soc. de Biol.*, t. C, 1929; p. 351.
- CARNOT ET SLAVU. Sur un procédé capable d'éviter les accidents d'anaphylaxie sérique. *C. R., Soc. de Biol.*, 11 juin 1910.
- JINOT. Recherches sur l'hyposulfite de magnésium. Th. de Pharmacie, Lyon, 1932.
- BOISSEL. L'activité remarquable de l'Emgé-Lumière dans les Etats de choc. *Presse Médicale*, 17 mai.
- BENSION, NICOLAS, ARVAY. Contribution au traitement des accidents sériques, leur prévention au moyen d'ingestion d'éphedrine. (Thèse de Paris, 1933).
- A. LUMIÈRE. Hyposulfite de magnésium dans l'instabilité humorale et l'anaphylaxie. (*Progrès Médical*, Janvier 1931).
- J. LA BARRE ET J. L. WODOU. Démonstration *in vitro* de l'action protectrice des sels magnésiques dans l'anaphylaxie sérique. (*C. R., Soc. de Biol.*, 104 : 111 à 112. Mai 1930).
- A. LEGRAND. Du rôle de la pancréatine dans le traitement du rhumanisme sérique. (*La Médecine pratique*, 20 février 1931).
- PAUZAT ET LEVY. Le traitement préventif de la maladie sérique par le sérum de Convalescent. (*Journal de Médecine de Bordeaux*, 20 janvier 1932.)
- MICHEL LEGRAND. Etude pathogénique des accidents sériques. Thèse de Marseille, 1934.

